

Die Wechselbeziehungen zwischen Elektrolythaushalt und EKG-Veränderung bei Pylorospasmus

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der
Johannes - Gutenberg - Universität
Mainz.

Vorgelegt von

MARGARETE MÜLLER

Karlsruhe

1960

Aus der Kinderklinik der
Johannes-Gutenberg-Universität
Mainz.

Direktor: Prof. Dr. med. U.Köttgen.

Thema: Die Wechselbeziehungen zwischen
Elektrolythaushalt und EKG-Ver-
änderung bei Pylorospasmus.

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Johannes-Gutenberg-Universität
Mainz

Vorgelegt von Margarete Müller, Karlsruhe.



Dekan : Prof. Dr. Herrmann .

Referent : Prof. Dr. Graser .

Datum des Diploms 22. JUNI 1960



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A. Einleitung.

Der Entwicklung der Aufzeichnung elektrischer Potentialdifferenzen des Herzmuskels ging voraus, daß umfassende biologische, physiologische und physikalische Grundlagen in der Erforschung elektrischer Erscheinungen bei der Muskeltätigkeit geschaffen werden mußten. In heutiger Zeit haben sich unter verschiedenen Theorien vor allem die Membrantheorie und Molekulartheorie breiteren Raum verschafft. Die Membrantheorie wird von vielen Physiologen deshalb als gültig betrachtet, weil sie den meisten Tatsachen gerecht wird und die Entstehung von elektrischen Potentialdifferenzen im Muskel erklärt.

Die Muskelfaser ist von einer Membran umgeben, die bis zu einem gewissen Grad für Ionen, also Elektrizitätsträger, durchlässig ist. Sowohl das Faserinnere als auch die Hülle sind elektrolythaltig, wobei nach Bernstein (1902) die Ionenkonzentration im kaliumhaltigen Kern größer ist als in der natriumhaltigen Hülle.

Positive Ionen können die Membran gut passieren, negative Ionen schlechter. Es bildet sich deshalb um die Zellmembran (Hülle) im sog. "Außenleiter" eine elektropositive Schicht aus, während die Innenseite (Kern) negativ geladen ist. Somit ist die Zellmembran dem Dielektrikum eines (aufgeladenen) Kondensators vergleichbar. Wird dieses Dielektrikum an einer Stelle zerstört, so bildet sich eine leitende Verbindung der

beiden Belege des " Kondensators "; dies leitet den Ausgleich der Außen- und Innenladungen ein. Die unmittelbare Umgebung der verletzten Stelle wird weniger positiv als entferntere unverletzte Stellen, und es entsteht ein Spannungsabfall außen an der "Hülle" des Muskels. Wegen der guten elektrischen Leitfähigkeit der Gewebe treten elektrische Verluste auf, so daß sich die ursprünglichen Potentialdifferenzen an der Faser niemals in ihrer absoluten Größe, sondern immer als relativer Spannungsabfall des Aktionsstromes erfassen lassen. Man kann die Muskelfaser mit einem galvanischen Element vergleichen: die elektromotorische Kraft (EMK) eines Elementes verringert sich zum Werte der gemessenen Klemmenspannung, wenn die Pole des Elementes leitend über einen äußeren Widerstand verbunden werden. Auch für die Muskelfaser lassen sich die Gesetze und Beziehungen zwischen elektromotorischer Kraft, Klemmenspannung, Außen- und Innenwiderstand anwenden.

Nach der Membrantheorie spielt sich bei der Muskelreizung ein ähnlicher Vorgang wie bei der Verletzung ab : Die Membran wird ebenfalls "durchlässiger" und es tritt ein mehr oder weniger großer Ladungsausgleich ein. Die Umgebung der Stelle größerer Durchlässigkeit wird weniger positiv als die intakte Umgebung bzw. elektrisch negativ gegenüber dieser, und es beginnt ein Ausgleichsstrom zu fließen.

Die Molekulartheorie geht auf Bois-Reymond zurück und soll eine größere Anschaulichkeit als die Membrantheorie besitzen. Nach dieser Theorie hätte jede einzelne kontrahierte Muskelfaser einen elektropositiven Kern, um den sich eine Wolke elektronegativer Ionen ausbildet. Während der Erregung entstünden also auf jeder Muskelfaser eine große Anzahl von Plus- und Minuspolen, die zusammen eine resultierende Spannung ergeben. Entsprechend der Ausbreitung und dem Rückgang der Erregung in den einzelnen Herzabschnitten ändert sich diese Spannung dauernd.

Nach dem bioelektrischen Grundgesetz ist ein ruhender, unverletzter lebender Muskel an seiner Oberfläche elektrisch indifferent. Es gibt dort keine Punkte, zwischen denen sich elektrische Potentialdifferenzen nachweisen lassen. Wird jedoch der Muskel z.B. mechanisch, chemisch oder thermisch gereizt, so erweist sich der erregte Teil des Muskels gegenüber einem unerregten oder noch nicht erregten Teil elektrisch negativ. Dieselben Vorgänge wie am Skelettmuskel werden auch am Herzmuskel angenommen.

Nimmt man ein Elektrokardiogramm auf, so leitet man dabei nicht die Potentiale einzelner Fasern, sondern die Gesamtspannung, die jeweils während der Herzaktion entwickelt wird, über Elektroden ab. Beim Menschen wird in der Regel das EKG nicht direkt vom Herzen abgeleitet, sondern von der Körperoberfläche. Auf diese Weise las-

sen sich biphasische Aktionsspannungen über Gewebeschichten mit unterschiedlicher veränderlicher Leitfähigkeit gewinnen.

Da die Aktionsspannungen des Herzens sehr schwach und verhältnismäßig rasch verlaufen, ist die Registrierung des Elektrokardiogramms mit erheblichen Schwierigkeiten verbunden. Physikalisch ausgedrückt ergibt sich bei der Registrierung des Elektrokardiogramms die Forderung, schwache, in den Amplituden sehr unterschiedliche Wechsellspannungen sehr niedriger Frequenzen bis etwa 80 Hz praktisch unverfälscht aufzuzeichnen. Durch die Verwendung von vorgeschalteten Elektronenröhren und geeigneten Registriersystemen entwickelte sich die heutige elektrokardiographische Technik, die Spannungselektrokardiographie. Der zeitliche Verlauf der Herzaktionsspannungen und die Amplitude werden bei dieser ohne Entnahme eines Aktionsstromes, d.h. ohne Entzug elektrischer Leistung, vom Körper praktisch verzerrungsfrei registriert. Da der ganze Körper leitend ist und fast alle seine Punkte durch die Herztätigkeit Spannungen gegeneinander aufweisen, fließen überall in ihm Ströme. Es wird daher mit dem gleichen Recht von Aktionsspannungen und Aktionsströmen gesprochen (Schaefer). Der erforderliche Strom, dem installierten Netzanschluß oder Batterien entnommen, wird von den Herzaktionsspannungen am Eingang des Verstärkers gesteuert.

Die Polarisierung an den Ableitungselektroden entfällt dadurch.

Bereits im Jahre 1843 konnte Matteucci bioelektrische Potentialdifferenzen am querdurchschnittenen Tierherzen beobachten. Ähnliche Untersuchungen stellte fünf Jahre später du Bois-Reymond an und konnte dadurch die von Matteucci gewonnenen Ergebnisse erweitern und vertiefen.

Einen unmittelbaren Nachweis des Herzaktionsstromes durch Ableitung von der Extremität (Froschschenkel) erbrachten 1856 Köllicker und Müller mit ihrem " physiologischen Rheoskop ". Sie konnten außerdem feststellen, daß die elektrische Funktionsäußerung der mechanischen vorausgehe. Es komme also zuerst zur Erregung, dann zur Kontraktion. Diese Anschauung sollte jedoch im Laufe der Jahrzehnte immer wieder in Zweifel gezogen werden. Von beiden Forschern wurden auch schon eine größere " Anfangsschwankung " und kleinere " Endschwankung " als Teile des Aktionsstrombildes beschrieben, das dann 1868 von Bernstein, später von Marchand und Engelmann mit Hilfe des Rheotoms erforscht wurde.

Die erste Darstellung elektrischer Vorgänge am Tierherzen erfolgte wohl durch Marrey (1876) mit Hilfe eines von Lippmann angegebenen Kapillarelektrometers mit photographischer Registrierung. Das erste Elektrokardiogramm des Menschen nahm Waller 1877 mit

dieser Apparatur auf. Fortgeführt wurden diese Untersuchungen 1883 von Burdon, Sanderson und Page. Aber erst ein von Einthoven für medizinische Zwecke modifiziertes Instrument für Übersee-Telegraphie (Saitengalvanometer) konnte höheren Anforderungen genügen (1903).

Bis 1920 etwa diente das EKG vornehmlich zur Interpretation von Rhythmusstörungen des Herzens. Pardee beschrieb in demselben Jahre das für den Herzinfarkt typische EKG, was zum Ausgangspunkt für eine neue elektrokardiographische Betrachtungsweise führte.

In den Jahren 1930 - 32 konnten Wilson und Mitarbeiter sowie Wolferth, Wood und Groedel die Bedeutung der Brustwandableitungen besonders auch in praktischer Hinsicht herausstellen.

Nachdem die Elektrokardiographie in der Inneren Medizin immer mehr an Einfluß gewinnen konnte, nahm auch bald die Pädiatrie an der Entwicklung und Erforschung pathologischer Elektrokardiogramme teil. Es liegt wohl an der Schwierigkeit der Aufnahme und der Auswertung des EKG im Säuglingsalter, daß zunächst eine umfassende Gegenüberstellung der Altersstufen nicht erfolgte. Doch konnte nachgewiesen werden, daß im EKG unterschiedliche Feinheiten zwischen Kindern und Erwachsenen bestehen.

1913 berichtete Hecht wohl erstmals über den Mechanismus der Herzaktion im Kindesalter. Burghard und

Wunnerlich wiesen 1928 darauf hin, daß in den ersten Lebensmonaten ein Überwiegen der rechten Kammer bestehe, das am deutlichsten in der Fötalzeit bestanden habe und in zunehmendem Alter an Ausmaß geringer werde. Relativ spät erst kam es zur Berücksichtigung der elektrolytbedingten EKG-Veränderungen. 1935 beschrieben Aschenbrenner und Bamberger erstmals eine Verlängerung des QT-Intervalles bei der Spasmophilie des Säuglings. 1937 konnte Aschenbrenner als Ursache der Verlängerung des QT-Intervalles eine Veränderung des Blutcalziumspiegels nachweisen. 1939, zwei Jahre später, untersuchte Limper erstmalig Elektrokardiogramme von an Pylorospasmus erkrankten Kindern und konnte auch hier in 70 % aller Fälle eine QT-Verlängerung feststellen. Im Gegensatz zur Spasmophilie, bei der eine Veränderung der ST-Strecke beobachtet wurde, handle es sich aber um eine Verlängerung der QT-Zeit durch pathologische Veränderung der T-Zacke, was auch später mehrfach bestätigt wurde. Seine blutchemischen Untersuchungen erstreckten sich auf Calcium, Phosphor und Chlor. Er konnte aber keine direkten Beziehungen zu den EKG-Veränderungen finden. Seine Erklärungsversuche weisen auf einen Coronar-spasmus hin, der durch Vagusreizung ausgelöst sein soll und einen Sauerstoffmangel im Herzmuskel hervorrufe.

In den folgenden Jahren versuchte man durch verschie-

denartige Untersuchungen sowohl im Tierversuch als auch im Rahmen der Klinik zur Klärung der pathologischen Veränderung im EKG bei Pylorospasmus beizutragen. Es werden einerseits Kalium und Natrium (Fleckenstein, Weidmann, Rothsuh, Boyer, Verzár) als maßgebliche Elektrolyte bei der Muskelerregbarkeit angesehen:

Während der Muskel- und Nerventätigkeit wandert Kalium aus den Zellen heraus und Natrium in sie hinein (siehe Bernstein'sche Membrantheorie), wobei Energie frei wird. In der Erholungsphase soll umgekehrt unter Energiebindung Natrium aus den Zellen herauswandern. Eine auftretende Alkalose wird so erklärt, daß beim Kaliummangel Natrium in die Zelle an Stelle von Kalium einwandere und dadurch die Alkalose hervorgerufen werde. Andererseits scheinen auffallende Beziehungen zwischen Abfall des Serum-Chlorspiegels infolge starken Erbrechens und den Veränderungen im EKG (Weiss) zu bestehen.

Chlor ist das Hauptanion der Zellen und Körpersäfte. Für den Stoffwechsel ist es vor allem deswegen von Bedeutung, da es große Beweglichkeit besitzt und leicht durch Zellmembranen wandert. Es läßt sich bei Verschiebungen im Gleichgewicht der Kationen und Anionen zwischen extrazellulärem Raum und Zelle austauschen, um normale Gleichgewichtszustände wieder herzustellen. Neuere Forschungen weisen auf Verände-

rungen des Natrium- und Kaliumgehaltes zwischen intra- und extrazellulärem Raum hin (Brück und Maywald, Versuche an Kaninchen).

Anhand von Krankenblättern aus den Jahren 1950-56 soll nun festgestellt werden, ob eine Korrelation zwischen EKG-Veränderungen und Hypochlorämie sowie Hypokaliämie besteht. Außerdem soll die Frage geklärt werden: wie verhalten sich Cl und K des Plasmas und der Erythrocyten zu den EKG-Veränderungen in einigen ausgewählten Fällen ?

B. Krankengut, Methodik und Ergebnisse.

Aus einem aus sechs Jahrgängen bestehenden Krankengut wurden dem klinischen Verlauf sowie dem röntgenologischen Befund nach typische Pylorospasmusfälle ausgesucht. Es konnten 108 Fälle als solche angesehen werden.

Nur solche klinisch und röntgenologisch gesicherten Fälle wurden berücksichtigt, bei denen die Werte für Serum-Chlor, Serum-Kalium, Alkalireserve und ein Elektrokardiogramm im gleichen Zeitraum vorlagen. Im übrigen wurde keine Auslese vorgenommen.

Zur Ermittlung der Herzfrequenz wurden die Intervalle von R-Zacke zu R-Zacke bestimmt.

Eine Tabelle zur Umwandlung der Herzperioden in Frequenzen (Holzmann: Klinische Elektrokardiographie) ließ die entsprechenden Frequenzen direkt ablesen. Die Bestimmung der sog. Lagetypen ergibt vorwiegend Re-Typen (Li-Typ größte Zackenhöhe in Ableitung I, geringer oder vorwiegend negativer Ausschlag in Ableitung III, Norm.-Typ größte Zackenhöhe in Ableitung II, am kleinsten in Ableitung III, Re.-Typ größte Zackenhöhe in Ableitung III, in Ableitung I Überwiegen der S-Zacke), wie es für das erste Trimenon üblich ist. Es wurden die Dauer der Kammererregung bzw. QT-Dauer, die der Kammeranfangsschwankung bzw. QRS-Gruppe, die der Mittelstrecke ST (Generalisation der Erregung) und die der Repolarisationsschwankung T bzw. TU gemessen.

Die Berechnung der normalen QT-Dauer erfolgte mit Hilfe der mittleren relativen QT-Dauer junger Kinder, die der Funktion $QT = 0,356 \sqrt{R - R'} \pm 0,04$ sec. weitgehend angenähert ist (Graser, F. und H. Mehl).

Die Abnahme der drei Standardableitungen wurde in den letzten Jahren gleichzeitig mit der Herzschrallregistrierung verbunden. Die Alkalireserve wurde nach der Methode von van Slyke bestimmt. Die Ermittlung der Serum-Elektrolytwerte erfolgte noch durch Titration. Nur bei einer Auswahl von 10 Kindern innerhalb einiger Monate der Jahre 1956/57 wurden Chlor und Kalium sowohl des Plasmas als auch das der Erythrocyten flammenphotometrisch bestimmt (Methodik s. klin. Wschr. 35, 119-121, Jg. 1957).
Ergebnisse:

Die Dauer für die Kammeranfangsschwankung (QRS) liegt bei unserem Material zwischen 0,05 und 0,1 sec. noch im Normalbereich. Eine Veränderung der ST-Strecke im Sinne einer Hebung oder Senkung ist in einigen Fällen zu beobachten. In der Regel weichen QRS und ST nicht von der Norm ab. Die Repolarisationsschwankung T zeigt in den überwiegenden Fällen insofern eine veränderte Gestalt, als eine starke Abflachung und Verbreiterung besteht. Sie ist mehrmals wegen eines isoelektrischen Verlaufs besonders in der dritten Ableitung kaum abzugrenzen. Die durchschnittliche Höhe beträgt 0,1 mV.

Die von Limper, Nadrai u.a. beschriebene Doppelgipf-

lichkeit und Plateaubildung ist in einigen Fällen nachweisbar. Eine von Henkel und Zimmermann u.a. beobachtete, als U-Welle bzw. U'-Welle bezeichnete Nachschwankung läßt sich nur in 2 Fällen sicher von der T-Zacke abgrenzen. Durch die oben beschriebene Veränderung der T-Zacke erfährt die Rückbildung der Kammererregung eine deutliche Verzögerung. Es werden unter Berücksichtigung der oberen Grenze der mittleren relativen QT-Dauer junger Kinder QT-Verlängerungen von 0,005-0,14 sec. gemessen. In 24 % der Fälle besteht keine Verlängerung. Eine Verkürzung der Systole durch vorzeitigen Einfall des 2. Tones (Hegglin-Syndrom) kann nur bei 6 Patienten nachgewiesen werden.

Die Alkalireserve zeigt mit 51 % aller Fälle (siehe Verteilungskurve Abb.1) eine Verschiebung nach der acidotischen Seite. Etwa 26 % liegen zwischen 60 und 80 Vol %. In 22 % ist eine Alkalose bis über 90 Vol % auffällig.

Eine Aufstellung aller Serum-Chlorwerte ergibt Werte, die zwischen 150 und 450 mg % liegen, wie die Abb. 2 zeigt. Wird der Normalbereich nach Snyder und Katzenelbogen (355-381 mg %) festgelegt, so besteht in 83 % aller Fälle eine Hypochlorämie, davon etwa die Hälfte mit nur mäßig abgesunkenem Chlorwert.

Die Höhe des Serum-Kaliumspiegels war nur bei 25 Patienten bestimmt worden. Es werden Werte von 12,5 bis 27,1

mg % gefunden.

Die Chlorwerte eines Jahrgangs, jeweils nun mit den entsprechenden QT-Verlängerungen in Beziehung gesetzt, ergeben:

Jahrgang 1951: S-Chlor 165,0 - 390,0 mg %
 46,4 - 109,8 mÄqu/L
 QT-Verlängerungen bis 0,14 sec.

Fünf Werte liegen im Normalbereich, zwei davon fallen mit einer QT-Verlängerung von 0,04 und 0,05 sec. zusammen. Der niedrigste Chlorwert wird bei der längsten QT-Zeit ermittelt.

Jahrgang 1952: S-Chlor 210,0 - 390,0 mg %
 59,1 - 109,8 mÄqu/L
 QT-Verlängerungen bis 0,085 sec.

Es liegen fünf Fälle im Normalbereich (2 Fälle mit QT-Verlängerungen von 0,02 sec.). In vier Fällen von mäßiger bis mittelgradiger Hypochlorämie kann keine Verlängerung der Kammererregungsdauer gefunden werden.

Jahrgang 1953: S-Chlor 195,0 - 330,0 mg %
 54,9 - 92,9 mÄqu/L
 QT-Verlängerungen bis 0,09 sec.

In einem Fall besteht bei einer Erniedrigung des Chlorwertes auf 206 mg % keine QT-Verlängerung.

Jahrgang 1954: S-Chlor 210,0 - 370,0 mg %
 59,1 - 104,2 mÄqu/L
 QT-Verlängerungen bis 0,15 sec.

Fünf Chlorwerte liegen im Bereich der Norm, davon zwei mit einer QT-Verlängerung von 0,025 und 0,03 sec. Bei einem Absinken des Chlorspiegels unter 350 mg %

wird in 12 Fällen keine QT-Verlängerung gemessen.

Jahrgang 1955: S-Chlor 220,0 - 400,0 mg %
 61,9 - 112,6 mÄqu/L
 QT-Verlängerungen bis 0,07 sec.

Zwei Chlorwerte fallen in den Normalbereich, davon ein Wert mit einer QT-Verlängerung von 0,03 sec. In sechs Fällen von erniedrigtem S-Chlorspiegel ist keine QT-Verlängerung feststellbar.

Jahrgang 1956: S-Chlor 250,0 - 340,0 mg %
 70,4 - 95,7 mÄqu/L
 QT-Verlängerungen bis 0,04 sec.

Zwei Patienten mit erniedrigtem S-Chlor zeigen keine QT-Verlängerungen im EKG.

Zur Berechnung der normalen QT-Dauer wurde, wie schon erwähnt, die Formel $QT = 0,356 \sqrt{R - R'} \pm 0,04$ sec. herangezogen. Diese Funktion berücksichtigt die Herzfrequenz (Intervall R - R) und gestattet es deshalb verschiedene QT-Verlängerungen bei verschiedener Herzfrequenz untereinander zu vergleichen.

Dazu ist folgende Umformung notwendig:

$$\frac{QT \pm 0,04}{\sqrt{R - R'}} = 0,356$$

Da im vorliegenden Falle die QT-Verlängerung interessiert, muß untersucht werden, ob sich der Ausdruck

$$\frac{QT - 0,04}{\sqrt{R - R'}}$$

bei unseren Kindern mit niedrigen Chlorwerten signifikant von 0,356 unterscheidet.

Die statistische Untersuchung wurde mit Hilfe des t-Testes durchgeführt.

$$t = \frac{\bar{x} - \mu}{S} \cdot \sqrt{n}$$

$\bar{x}$ = Mittelwert unserer gefundenen QT-0,04

$\mu = 0,356$ als normaler Vergleichswert $\sqrt{R-R'}$

S = Varianz von $\bar{x}$

n = Anzahl der Werte

Für n = 69 ergab sich ein t von 3,24.

Tabellarisch:

n/	P = 0,05	/	P = 0,01	/	P = 0,001	/
70/	1,994	/	2,648	/	3,435	/

Unter Anwendung dieses Testes ließ sich mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von kleiner als 1 % eine signifikante QT-Verlängerung für alle Kinder mit einem erniedrigten Serumchlor (200 - 320 mg %) ermitteln.

Eine graphische Darstellung der QT-Daten (Mittelwerte) für die Gruppen 150 - 200 mg % Cl, 200 - 250 mg % Cl usw. ist aus Abb. 4 ersichtlich.

Bei Überprüfung der entsprechenden Krankenblätter findet sich eine deutliche Alkalose (78 - 94 Vol %). Die Hämoglobinwerte liegen zwischen 55 und 105 %, die Erythrocytenzahl zwischen 3,2 und 4,7 Millionen. Weitere Blutuntersuchungen lassen sich aus den Krankenblättern nicht entnehmen.

Ein Vergleich zwischen S-Kalium und QT-Verlängerung fällt insofern schwer, als in den Jahren 1951-56 nur wenige Kaliumwerte bestimmt worden sind.

Es werden QT-Verlängerungen im Bereich von 12 - 27 mg % Kalium gefunden. Nach Brenner und Gralka wird die Schwankungsbreite für den Normalwert in Abhängigkeit vom Alter (1.-16. Mo.) mit 16,0 - 21,5 mg % angegeben. Unter Berücksichtigung dieses Bereiches besteht bei 3 von 18 Patienten mit QT-Verlängerung im EKG eine Hypokaliämie. Das Krankheitsbild des Pylorospasmus wird bei unseren Kindern im Alter von 2 - 12 Wochen beobachtet. Die längste QT-Zeit fällt bei dieser Beurteilung mit einem völlig normalen S-Kaliumwert zusammen. Gleichzeitig bestehen auch QT-Verlängerungen bei erhöhtem S-Kaliumspiegel.

Wie schon erwähnt, soll nicht allein die extrazelluläre Elektrolytveränderung, sondern vor allem die Relation zwischen der des extrazellulären und intrazellulären Raumes eine maßgebliche Rolle spielen. Es wird der Versuch gemacht, hierüber einige Aufschlüsse zu gewinnen.

Die Untersuchung der Erythrocyten scheint deshalb von Interesse, weil in tierexperimentellen Untersuchungen nachgewiesen werden konnte, daß abzentrifugierte Erythrocyten ein extrazellulär-raumfreies Gewebe darstellen. Nur diese kommen in ihren Stoffwechselerhältnissen den Muskelfasern gleich.

Durch freundliche Unterstützung von Herrn Dr.med.G.Peters, Pharmakologisches Institut Mainz (Dir.Prof.Dr.med.Kuschinsky), konnten die Untersuchungen des Elektrolytgehaltes

von Erythrocyten und Plasma bei an Pylorospasmus erkrankten Kindern durchgeführt werden. Die folgende Tabelle zeigt die Aufstellung der einzelnen Werte.

	Pl.-K mg%	Ery-K mg%	Pl.-Cl mg%	Ery-Cl mg%	QT-Verl.sec.
1.	14,0	387,4	318,0	135,3	0,01
2.	10,5	244,7	357,8	129,5	0,015
	7,0	295,3	210,0	234,3	0,01
3.	11,3	261,9	357,8	135,3	Ø
4.	5,4	206,0	232,8	92,3	0,05
	6,6	217,9	164,7	99,4	0,06
	6,6	232,6	261,2	85,2	0,05
5.	14,4	378,4	383,4	156,2	0,02
6.	8,6	155,6	298,2	134,9	0,05
	13,6	216,2	391,9	106,5	0,05
7.		194,7	294,6	191,7	Ø
8.	14,23	200,5	310,9	119,8	Ø
9.	14,54	314,7	334,05	126,02	0,01
10.	21,42	224,8	363,5	122,4	0,065

Es werden bei einer Schwankungsbreite von 5,4 - 21,42 mg % Pl-Kalium und 164,7 - 391,9 mg % Pl-Chlor QT-Verlängerungen von 0,01 - 0,065 sec. gemessen. Eine deutliche Korrelation zwischen Plasma-Kalium und Erythrocyten-Kalium kann nicht gefunden werden. Ein Anstieg des Plasma-Kaliums ist nicht immer mit einem Abfall des Erythrocyten-Kaliums verbunden. Ebenso verhalten sich die Plasma-Chlor- und Erythrocyten-Chlorwerte.

Nach Untersuchungen von Brück, K. und G. Maywald soll zwischen Plasma-Chlor und Serum-Chlor bei flammenphotometrischer Bestimmung kein meßbarer Unterschied bestehen. Da in unserem Falle die Serum-Chlor- und Serum-Kalium-Bestimmung titrimetrisch durchgeführt wurde, ist leider ein Vergleich zwischen Plasma- und Serumwerten nicht möglich. Es bestehen erhebliche Differenzen von 50 - 90 mg %.

Die Alkalireserve liegt bei diesen Patienten im Bereich von 58 - 89 Vol % und ist in den meisten Fällen Ausdruck einer geringen bis hochgradigen Alkalose.

C. Besprechung der Ergebnisse und Diskussion.

Die von uns gefundene EKG-Veränderung bei an Pylorospasmus erkrankten Kindern beruht auf einer Verlängerung der Kammererregung. Diese ist wiederum durch eine Verbreiterung der Repolarisationsschwankung T bedingt. In weitgehender Übereinstimmung mit der erstmalig von Limper, später auch von Nadrai, Stolte und Ohr u.a. beschriebenen pathologischen Verformung von T wird in überwiegender Zahl eine starke Abflachung, einige Male bis zur isoelektrischen Linie, gefunden.

Eine Plateaubildung oder Doppelgipfligkeit kann bei einigen Fällen beobachtet werden. Diese Erscheinungen treten unabhängig von einer mehr oder weniger starken Verlängerung auf. Mit der Beurteilung der Doppelgipfligkeit und Plateaubildung taucht die Frage auf, ob es sich hier nicht um die Bildung einer neuen Welle handelt. Bereits Surawicz und Lepeschkin beschrieben die Plateaubildung als Beginn einer neuen Welle, die sie als U-Welle bezeichneten. Die Doppelgipfligkeit bestehe aus T- und U-Welle, die durch eine hypokaliämische Stoffwechsellage bedingt sei. Da aber immer eine Störung des Kochsalzhaushaltes mitbetroffen sei und eine Hypokaliämie nie alleine beobachtet werde, lehnen es Henckel und von Zimmermann ab, das eine oder andere isoliert für diese Erscheinung verantwortlich zu machen. Eine Verschmelzung beider Wellen

beruht nach Surawicz und Lepeschkin auf einer gleichzeitig auftretenden hypocalzämischen Stoffwechsellaage. Bis jetzt konnte diese Vermutung jedoch nicht bestätigt werden. Es treten keinerlei klinische Erscheinungen in diesem Sinne auf. Henckel und von Zimmermann sehen in den T-Wellen-Veränderungen ein sich neu bildendes Nachpotential. Zum Unterschied von normalen U-Wellen, die von vielen Autoren als unbedeutend angesehen werden, sollte die Bezeichnung U' bzw. TU' gewählt werden. Untersuchungen hierüber sind aber wohl noch im Gange. Die sichere Ausbildung einer U-Welle bzw. U'-Welle konnte von uns nur in zwei Fällen beobachtet werden.

Die in neuerer Zeit von Hegglin durchgeführte gleichzeitige Registrierung des Herzschalls brachte das Phänomen des vorzeitigen Einfalls des 2. Tones. Hegglin konnte diese Erscheinung außer bei Pylorusstenose auch bei Hepatitis epidemica, im Insulinschock, bei Intoxikationen und anderen Erkrankungen beobachten. Das Vorkommen eines absolut zu früh einsetzenden 2. Tones bei gleichzeitiger QT-Verlängerung deutete Hegglin als energetisch-dynamische Herzinsuffizienz (e.-d.HI.). Diese unterscheidet sich grundlegend von der hämodynamischen Herzinsuffizienz, weil hier die Kompensationsmechanismen zur Erhöhung des Füllungsdruckes keine Rolle spielten. Die e.-d.HI. kommt durch eine das ganze Herz,

besonders aber das Myocard betreffende Stoffwechselstörung zustande. Nachuntersucher lehnen diese Bezeichnung als nicht allgemein gültig ab und sprechen von einem "Hegglin-Syndrom". Unsere Untersuchungen in Beziehung zum Hegglin-Syndrom ergaben, daß von einer QT-Verlängerung von 0,05 sec. an die Symptome eines Hegglin-Syndroms festzustellen sind, bei geringeren Erregungsrückgangsverzögerungen aber die Dissoziation zwischen dem Ende der T-Zacke und dem Einfall des 2. Tones fehlt. Im klinischen Bild tritt mit der pathologisch-anatomischen Veränderung der Pylorusregion ein heftiges Erbrechen (Erbrechen im Strahl) auf, das in den überwiegenden Fällen zu starkem Elektrolytverlust des Blutes und damit auch der Zellen führt. Es ist deshalb naheliegend, daß die Untersuchungen der letzten Jahre daraufhinzielten, die pathologische Veränderung im EKG in diesem Sinne zu deuten.

Sowohl von elektrophysiologischer (Boyer, Fleckenstein, Rothschuh, Szent-Györgi, Weber, Weidmann) als auch von klinischer Seite (Brenner und Gralka, Brück und Maywald, Blegen und Julstrud, Weiss u.a.) fanden hierüber ausgedehnte Untersuchungen statt. Es konnten dadurch neue Ansatzpunkte gewonnen werden, die aber doch noch nicht zu einer ausreichenden Klärung der Beziehungen zwischen Stoffwechsel- und EKG-Veränderungen geführt hat.

Die von uns durchgeführten Untersuchungen sollen im

Rahmen der klinischen Möglichkeiten einen kleinen Beitrag auf diesem Gebiete liefern.

Die einzelnen Aufstellungen zeigen ein recht buntes Bild. Im Einzelfall kann eine beträchtliche QT-Verlängerung mit einer starken Hypochlorämie verbunden sein. Doch finden sich auch Verlängerungen des QT-Intervalles im Bereich normaler Serum-Chlorwerte, wenn 355 mg % als untere Grenze (nach Snyder und Katzenelbogen) gesetzt wird. Umgekehrt muß ein Absinken des Serum-Chlorspiegels unter 220 mg % noch nicht unbedingt eine QT-Verlängerung hervorrufen. Man kann jedoch feststellen, daß der größte Anteil der QT-Verlängerungen mit einer Hypochlorämie verbunden ist. Ein festes Verhältnis zwischen Serum-Kalium - Alkalireserve - Serum-Chlor und QT-Verlängerung kann nicht gefunden werden, wie auch Weiss in seinen Untersuchungen feststellte. Bestätigen läßt sich allerdings seine Auffassung nicht, daß unterhalb einer ungefähren Grenze von 350 mg % Chlor im Serum die EKG-Veränderungen immer vorhanden seien, oberhalb dieser aber vermißt würden. Ebenso kann nach unseren Untersuchungen nicht zur Regel gemacht werden, daß ausgeprägteste QT-Verlängerungen stets mit entsprechend hochgradiger Hypochlorämie einhergehen.

Der unterschiedliche Chlorverlust der Säuglinge ist wohl in der Hauptsache so zu erklären, daß eine Abhängigkeit

vom mehr oder weniger starken Erbrechen der einzelnen Patienten besteht. Die Untersuchungen über den Chlor- und Kaliumspiegel des Plasmas und der Erythrocyten sollen einen Vergleich zwischen extra- und intrazellulärer Flüssigkeit ermöglichen. Im Tierexperiment (Brück und Maywald) entspricht der Kaliumgehalt der roten Blutkörperchen bis zu einem gewissen Grade dem der Intrazellularflüssigkeit.

In 12 Fällen liegt der Erythrocyten-Kaliumgehalt unter 320 mg %. Die dazu gehörigen Elektrokardiogramme zeigen eine QT-Verlängerung von 0-0,065 sec. In 3 Fällen besteht aber trotz starker Abflachung und Verbreiterung der T-Welle keine QT-Verlängerung. Eine Senkung des Erythrocytenkaliumgehaltes scheint z.T. mit einer Verminderung des Plasmakaliumspiegels parallel zu verlaufen. Eine feste Korrelation ist aber hier nicht eindeutig zu erheben. Auch im Tierversuch konnten Brück und Maywald keine festen Beziehungen nachweisen.

Auffallend ist, daß im Einzelfall die längste QT-Zeit bei einem Erythrocytenkaliumwert von 224,8 mg % und einem Plasmakalium von 21,42 mg % gemessen wird.

Die Annahme, daß diese Erscheinung einen Versuch des Organismus darstelle, durch Erhöhung des extrazellulären Kaliumspiegels das Eindringen dieses Kations zu

erleichtern, haben Pendl und andere mit ihren Untersuchungen des Erythrocytenkaliums nicht unterstützen können.

Neuere Untersuchungen nach Blegen und Julstrud aus der Osloer Klinik, die bei 15 Patienten Verlängerung von QT sowie Serum- und Erythrocyten-Kaliumgehalt verglichen, zeigten ähnliche Ergebnisse. Sie konnten aus keinem der beiden Kaliumwerte einen sicheren Rückschluß auf das Elektrokardiogramm ziehen, wie umgekehrt eine längere QT-Dauer nicht regelmäßig mit einer Hypokaliämie einherginge. Sie fanden nur zwischen Serumkaliumwert und EKG eine engere Korrelation als zwischen Erythrocytenkalium und EKG. Das Verhalten der Plasma-Chlorwerte entspricht dem der Serum-Chlorwerte zu Anfang der Besprechung. Ja es kommt eigentlich noch stärker zum Ausdruck, daß QT-Verlängerungen nicht fest und ausschließlich an die Bewegung des Plasma-Chlorspiegels gebunden sind. Die längste QT-Zeit wird bei einem Plasma-Chlorwert von 363,5 mg % gemessen. Es sei hier noch darauf hingewiesen, daß nach theoretischen Erwägungen während der Wachstumsperiode bestimmte Verschiebungen in der Kaliumverteilung zu erwarten sind. Diese werden durch neueste Forschungsergebnisse mit "K⁴²" unterstützt (Corssa, Gribetz, Cook und Talbot). Auch die Analysen von Rodeck sind in

diesem Sinne.

Doch läßt sich noch nicht absehen, wie weit diese Veränderungen im Kalium-Haushalt für das Elektrokardiogramm von Bedeutung sind. Die kürzlich erschienene Arbeit von Werner über den Kalium-Haushalt bei Säuglingen sei nur kurz erwähnt. Werner weist mit Recht darauf hin, daß auch bereits beim Säugling die Regulation des S-Kalium nicht nur von der Zufuhr und dem K-Gehalt, sondern auch von einer Reihe anderer Faktoren, nämlich Nierenfunktion, Wasserhaushalt, Kohlehydrat- und Eiweißstoffwechsel sowie Nebennierenrindenfunktion abhängig ist. Doch ist diese Betrachtungsweise über das Zustandekommen von Veränderungen der intra- und extrazellulären Kaliumkonzentration im Hinblick auf den Elektrolythaushalt bei Säuglingen mit Pylorospasmus nicht weiter von Interesse. Bei diesen stehen ja die Kaliumverluste durch das laufende Erbrechen im Vordergrund. Wie weit daneben der Chlormangel in Beziehung zur Kaliumverteilung von Interesse ist, läßt sich schwer abgrenzen. Immerhin scheint es bemerkenswert, daß nach Boyle und Conway eine Senkung der extrazellulären Chlorkonzentration eine Abnahme des intrazellulären Kaliumgehaltes im Experiment am quergestreiften Muskel nach sich ziehen soll. Diese Relation zwischen der Verteilung von Chlor- und Kaliumionen soll

nach Robertson und Peyser auch für den Herzmuskel gelten. Die eigenen Befunde ergeben allerdings keine entsprechende Relation zwischen dem Chlorspiegel des Serums und den K-Werten der Erythrocyten. In Anbetracht dieser Zusammenhänge, die wahrscheinlich noch durch eine Reihe weiterer Faktoren kompliziert werden, ist eine einfache quantitative Beziehung zwischen bestimmten Elektrolytkonzentrationen und damit zusammenhängenden EKG-Befunden kaum zu erwarten.

Dabei muß u.a. berücksichtigt werden, daß der Kaliumspiegel im frühen Kindesalter nicht nur eine abfallende Tendenz bei statistischer Betrachtung zeigt, sondern dabei auch eine starke individuelle Streuung nachzuweisen ist (Janssen, Brenner u.a.), so daß nur K-Werte über 24 mg % und unter 16 mg % mit ausreichender Sicherheit als Abweichung von der Norm angesehen werden können.

So muß auch betont werden, daß die Werte des Erythrocytenkaliumspiegels Rückschlüsse auf die Verhältnisse im Herzmuskel nur bedingt zulassen. Es sind in stoffwechsel- und elektrophysiologischer Hinsicht doch erhebliche Unterschiede gegeben. Dabei ist zu bedenken, daß das EKG der Ausdruck der laufenden Bildung und Rückbildung von Aktionspotentialen mit ständig wechselnden Elektrolytverschiebungen ist. Veränderungen der

Elektrolytkonzentration, die das Aktionspotential beeinträchtigen, sind hier allein von Bedeutung. Zu bedenken ist noch, daß möglicherweise auch energieliefernde Prozesse auf das Aktionspotential Einfluß zu nehmen vermögen, wie dies Szent-Györgi u.^{a.} über die Kaliumabhängigkeit der Triphosphatase-Aktivität annehmen. Auf eine Diskussion des sog. Hegglin-Syndroms von der energetisch-dynamischen Herzinsuffizienz wird hier verzichtet, da eine echte Verkürzung der mechanischen Systole nur ganz selten vorliegt und die Dissoziation zwischen dem Ende der TU-Welle und dem 2. Herzton sich in der Regel einfach durch die Verlängerung der Kammererregungsdauer erklären läßt. In diesem Zusammenhang taucht auch die Frage auf, ob die EKG-Veränderungen die Auswirkungen einer Störung des Elektrolythaushaltes auf den Stoffwechsel nicht besser erkennen lassen als die Bestimmung gewisser Elektrolytwerte des Serums (oder der Erythrocyten). Zwar stimmt größtenteils die Schwere der EKG-Veränderungen mit der Allgemeinbeeinträchtigung der Säuglinge mit Pylorospasmus überein, man findet jedoch nicht selten auch Ausnahmen von dieser Regel. Man kann sogar sagen, daß sie häufiger sind als bei den klinisch manifesten Störungen des Calciumhaushaltes. Angesichts dieser Tat-

sachen muß man zu der Auffassung gelangen, daß es nicht genügt, nur Elektrokardiogramme oder Elektrolytbestimmung beim Pylorospasmus zu bewerten, sondern daß beide Untersuchungsergebnisse sich in diagnostischer Hinsicht ergänzen sollten.

Man darf wohl annehmen, daß die Erregungsrückgangsveränderungen im EKG bei Kindern mit Pylorospasmus insbesondere durch Elektrolytverluste infolge des Erbrechens und deren Einfluß auf das Aktionspotential bzw. die Depolarisierung zurückzuführen sein dürften. Eine streng quantitative Beziehung zwischen den Chlor- und Kaliumwerten im Serum (und den Erythrocyten) einerseits und der Erregungsrückgangsverzögerung (QT-Verlängerung) andererseits läßt sich indessen anhand unseres Materials nicht sicher nachweisen. Ein Überwiegen der Vaguswirkung am Herzen, wie dies von Limper und auch Nádrai angenommen wurde, ist zu mindest nach dem Verhalten der Herzfrequenz nicht gegeben. Es ist dabei eher eine Verkürzung der QT-Dauer infolge eines rascheren Auswärtsstromes von Kalium während des Potentialablaufs aus den Herzmuskelfasern zu erwarten. Gegen die Vermutung von Limper wie auch Nádrai, daß ein Coronarspasmus als Folge eines erhöhten "Vagotonus" am Herzen die EKG-Veränderungen bei Kindern mit Pylorospasmus bedingen könnte, wird am besten das Elektrokardiogramm selbst angeführt.

Es läßt sich eindeutig ein Unterschied zwischen gefundenen EKG-Veränderungen und denen bei Coronarinsuffizienz bzw.-Drosselung finden. Dieser kommt darin zum Ausdruck, daß keine Senkung von ST mit muldenförmigem Verlauf und einer Abflachung von T wie bei der Coronardrosselung, sondern QT-Verlängerungen mit T-Verbreiterungen gefunden werden. In Übereinstimmung mit den modernen Anschauungen der Elektrophysiologie erscheint es daher am wahrscheinlichsten, daß die EKG-Veränderungen bei Säuglingen mit Pylorospasmus auf einer komplexen Beeinträchtigung der Membranpotentiale des Herzmuskels durch die vorhandene Störung des Elektrolythaushalts beruhen.

D. Zusammenfassung:

1. Anhand eines Krankengutes von sechs Jahrgängen wurden Untersuchungen über die Korrelation zwischen Elektrolytverschiebung und EKG-Veränderung bei Pylorospasmus durchgeführt.
2. Bei zehn ausgewählten Fällen wurden vor allem die Werte für Cl und K des extrazellulären (Plasma) und des intrazellulären (Erythrocyten) Raumes mit den EKG-Veränderungen in Beziehung gesetzt.
3. Es fand sich keine in jeder Hinsicht befriedigende Klärung der Beziehungen zwischen den Elektrolytveränderungen und der Erregungsrückgangsverzögerung im Kammer-EKG.

In der Regel finden sich (s.AbbA) bei den beim Pylorospasmus am häufigsten vorkommenden Hypochlorämien im Bereich zwischen 220-320 mg % Chlor signifikante Verlängerungen der QT-Dauer. Bei extremen Erniedrigungen des Serumchlorspiegels kommt es meist zu sehr ausgeprägten Erregungsrückgangsverzögerungen. In Einzelfällen kann diese Beziehung zwischen QT-Dauer und Serumchlorwerten vermißt werden (Abb.7). Eine Relation zwischen den intrazellulären (Erythrocyten) Elektrolytwerten und den QT-Verlängerungen ließ sich anhand der wenigen Daten nicht ermitteln.

4. Eine Abhängigkeit der Kammererregungsdauer vom Serum-

Kaliumspiegel konnte auf Grund der klinischen Befunde (25 Fälle) nicht nachgewiesen werden. Dasselbe ist im Hinblick auf 12 Plasmawerte festzustellen.

Auch die Erythrocyten-Kaliumwerte sind nicht in eine streng quantitative Beziehung zur Kammererregungsdauer zu bringen.

- 5 . Nach unseren Untersuchungen konnte im eigentlichen Sinne eine quantitative Relation zwischen den Serum- bzw. Plasma- (für Cl und K) und den Erythrocytenwerten (für Cl und K) einerseits und dem Verhalten der QT-Dauer andererseits bei Kindern mit Pylorospasmus nicht nachgewiesen werden. In der Regel geht allerdings eine Hypochlorämie mit einer signifikanten QT-Verlängerung einher, die bei niedrigen Serum-Chlorwerten am stärksten ist.

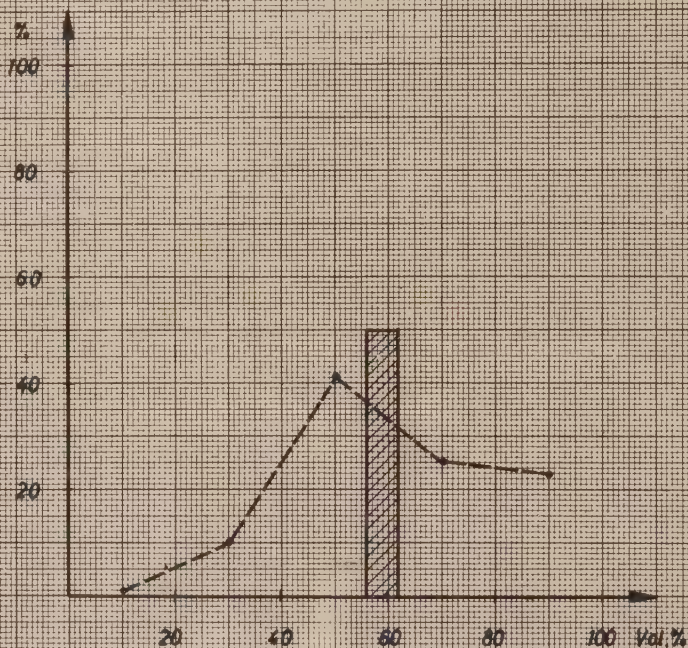


Abb. 1

Verteilungskurve Alkalireserve:

51 % zeigen eine Verschiebung nach der acidotischen Seite. 49 % mit mäßiger und hochgradiger Alkalose.

Normalbereich: $59,1 \pm 3,1$ Vol. % (nach Peters).

$26,5 \pm 1,4$ mVal/L

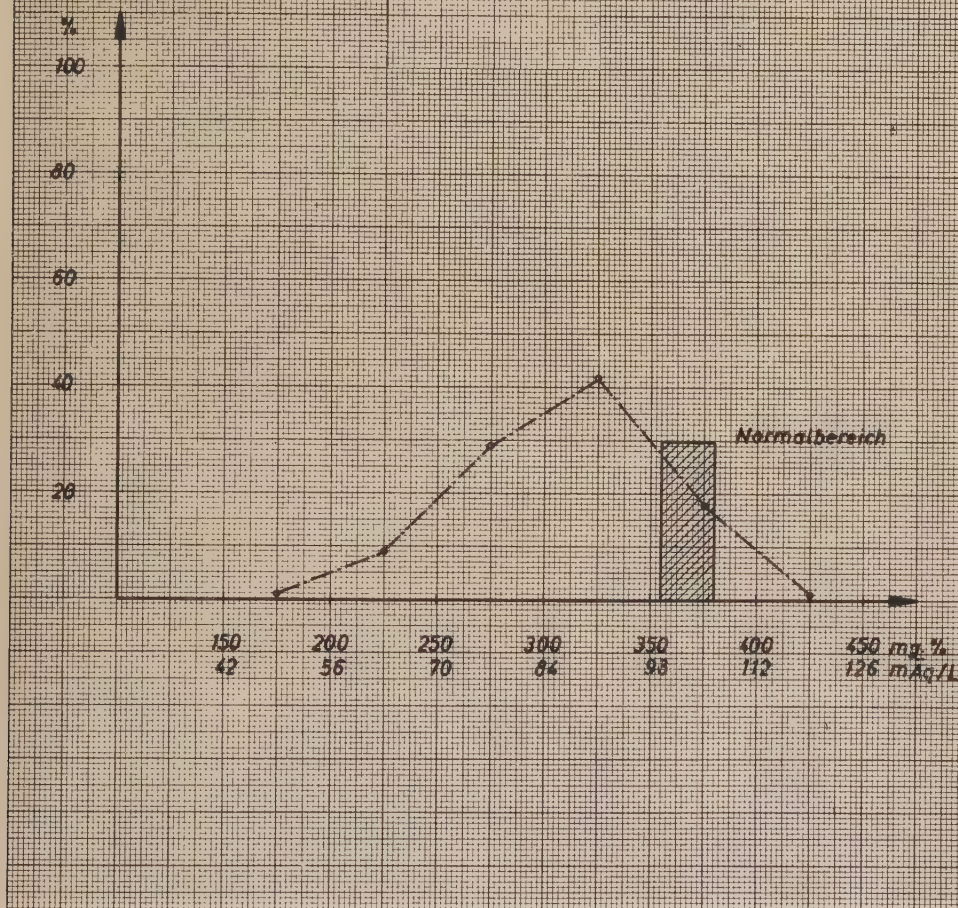


Abb. 2

Verteilungskurve Serum-Chlor:

Größter prozentualer Anteil der Serum-Chlorwerte zwischen 300 und 350 mg%. Normalbereich 355-381 mg%. (Nach Snyder und Katzenelbogen).

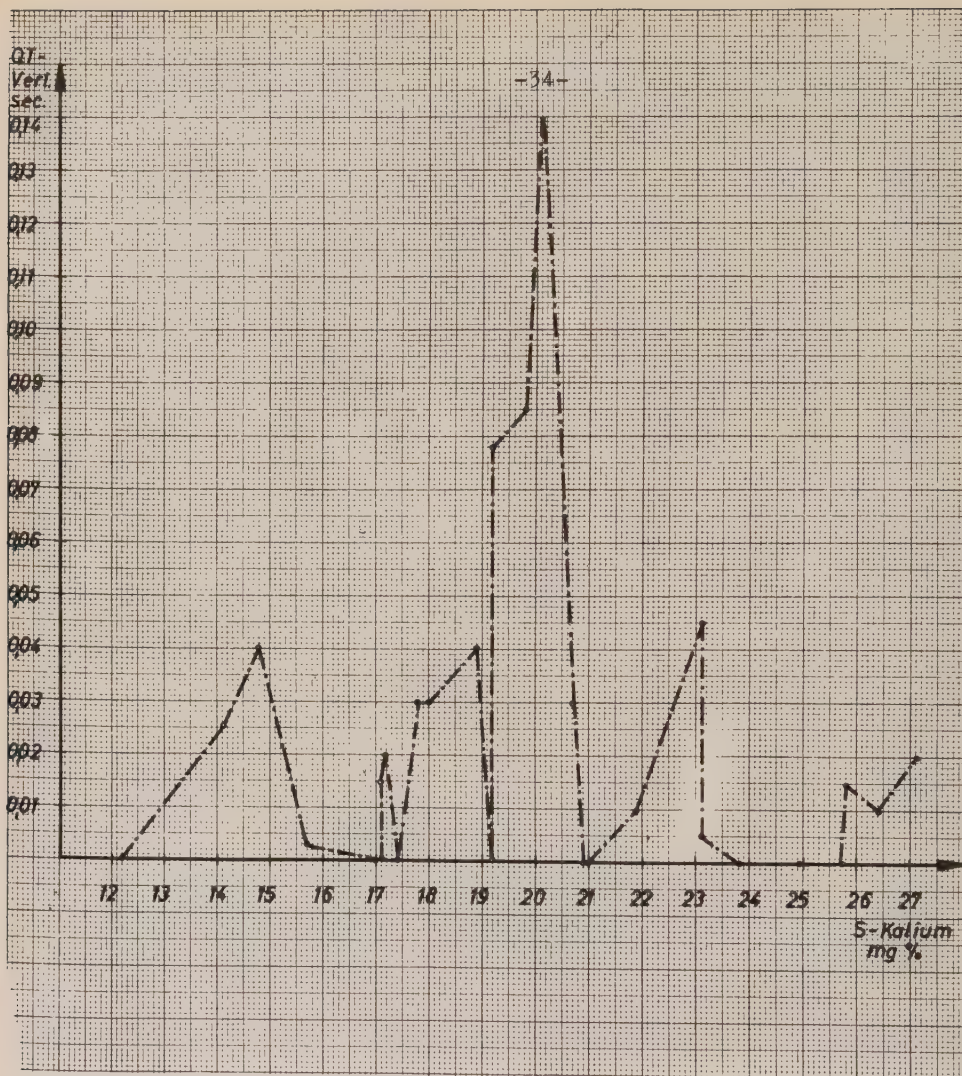


Abb. 3

25 S-Kaliumwerte in Beziehung zum EKG:

Längste gemessene Verlängerung des QT-Intervalles
im normalen S-Kaliumbereich (16-21,5 mg% nach
Brenner und Gralka; 17,5-21,5 mg% nach Janssen).

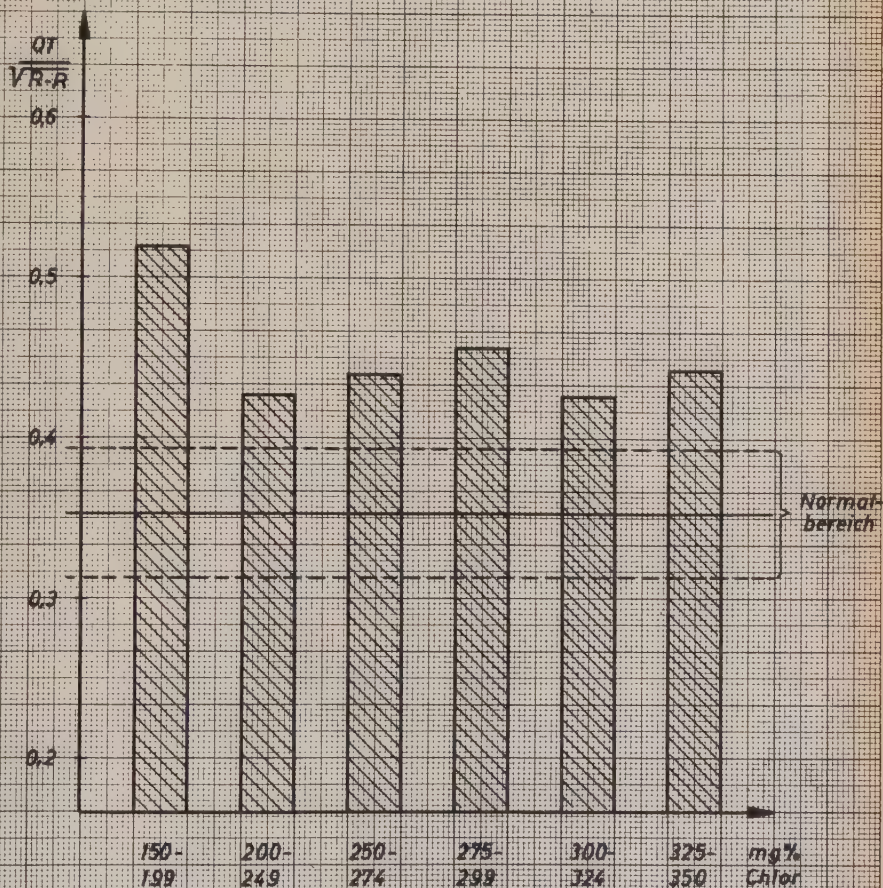


Abb. 4

Mittelwerte der gefundenen $\frac{QT}{\sqrt{R-R}}$ zu den Gruppen
 150-199, 200-249, 250-274, 275-299, 300-324, 325-349
 mg % Chlor.
 Normalbereich junger Kinder: $\frac{QT}{\sqrt{R-R}} = 0,356 \pm 0,04$
 (nach F.Graser und H. Mehl).

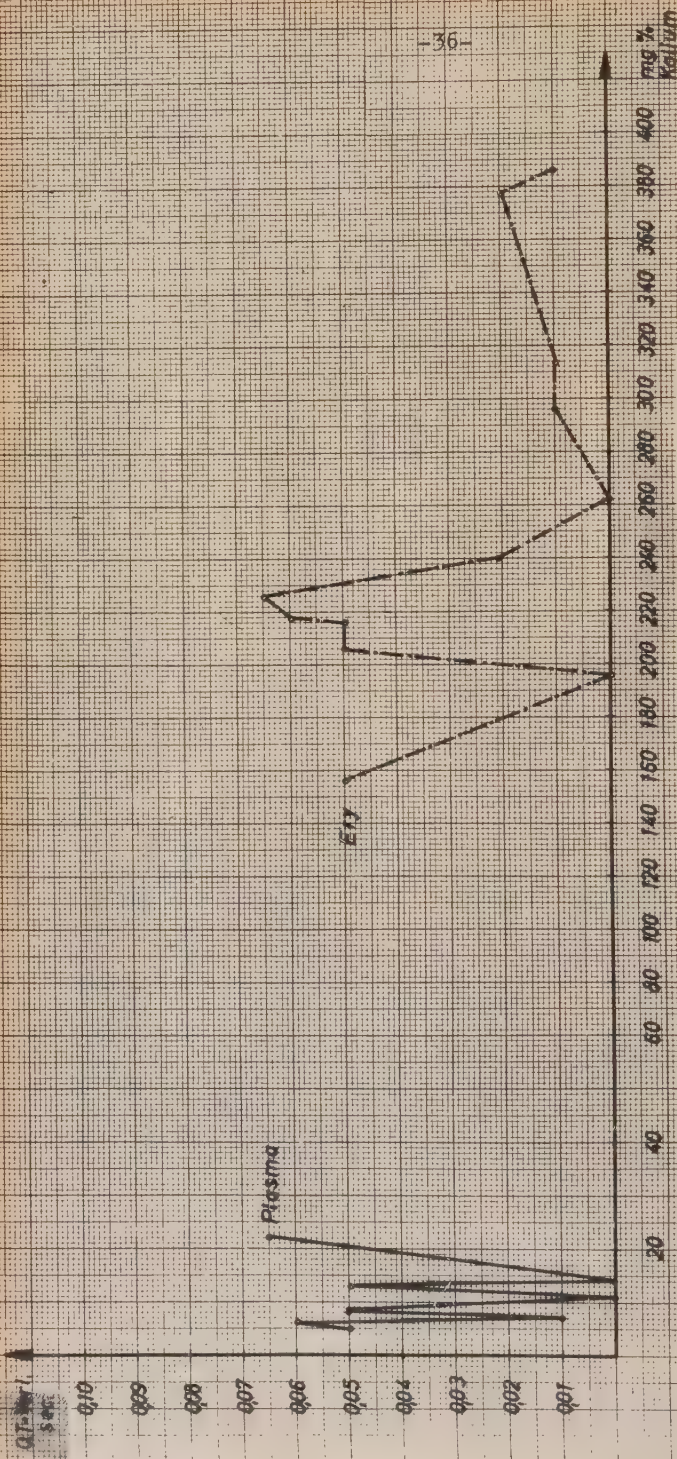


Abb. 5

Vergleichskurve Plasma-Erythrocyten-Kalium in Beziehung zum EKG:

Plasmawerte zwischen 5 und 22 mg%. (In zwei Fällen unter 16 mg% keine QT-Verlängerung. In einem Fall über 16 mg% sig. QT-Verlängerung.) Erythrocytenwerte zwischen 156 und 386 mg%. (Normalbereich nach Hald 157,6-190,8 mg%.)

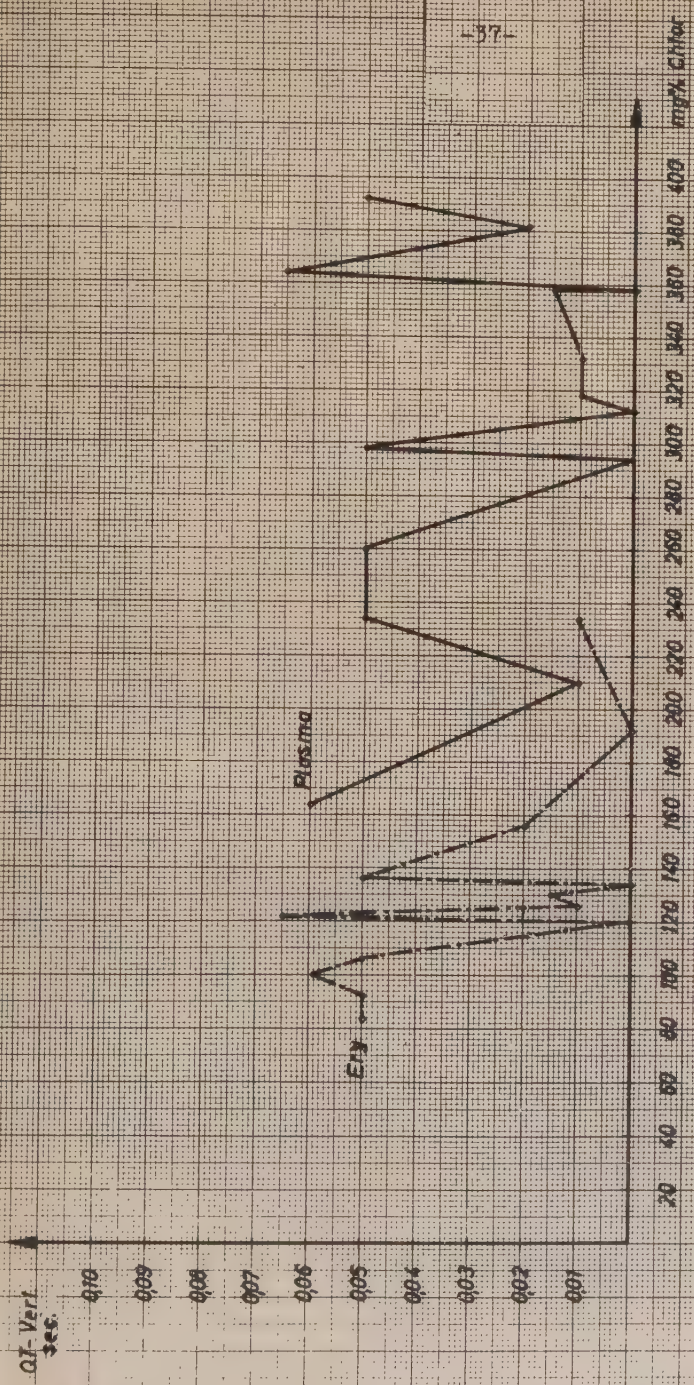


Abb. 6

Vergleichskurve Plasma-Erythrocyten-Chlor mit den entsprechenden QT-Verlängerungen:
Plasmawerte zwischen 164 und 392 mg%.
In zwei Fällen unter 355 mg% keine QT-Verlängerung.
Erythrocytenwerte zwischen 84 und 238 mg%.

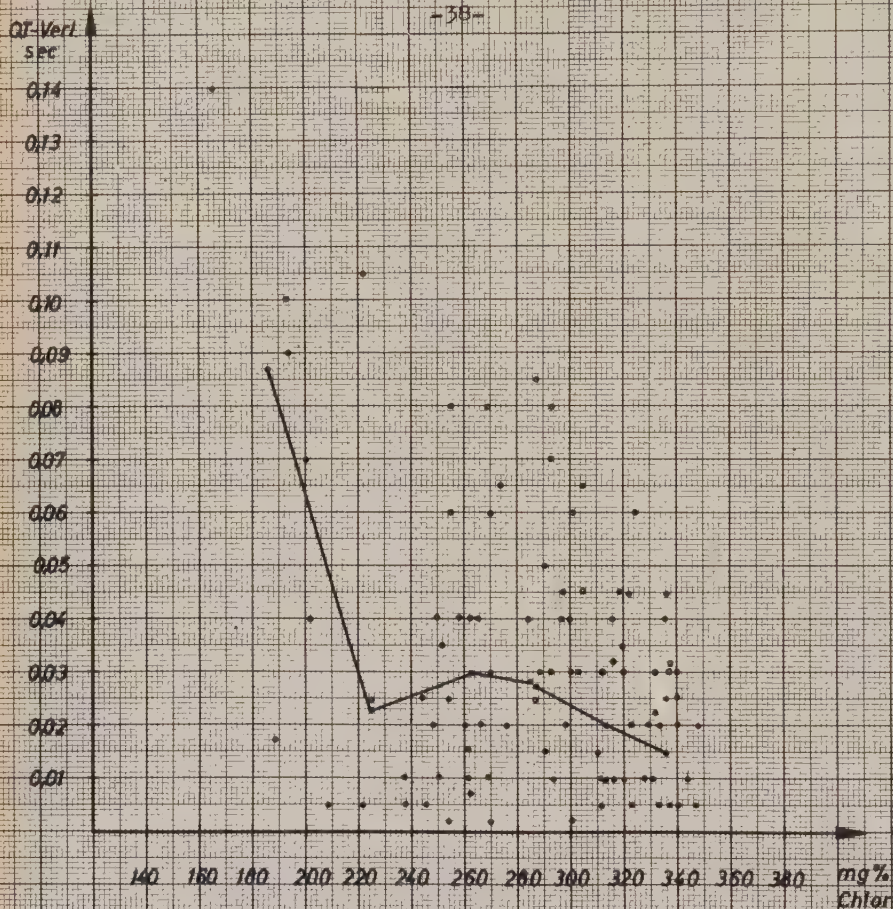


Abb. 7

Mittelwerte der Gruppen 150-199, 200-249, 250-274, 275-299, 300-324, 325-349 mg % Chlor in Beziehung zu den Mittelwerten der QT-Verlängerungen. Dazu Aufzeichnung der einzelnen QT-Verlängerungen.

Literaturverzeichnis.

1. E. M. Blegen und A.Chr.Julstrud Hypotassemia and the QT-time of the elektrokardiogramm.

(Oslo City Hosp., Krohgstotten Dept. Oslo) Acta med. scand. (Stockh.), 156, Suppl. 319, 38, (1956).
2. Boda, A. Der Zellstoffwechsel bei Säuglingstoxikose und Atrophie aufgrund der Untersuchung der roten Blutkörperchen.

Acta medica Hung., 8-9, 97, (1955/56).
3. Boden, E. Einführung in die klinische Elektrokardiographie.

Darmstadt: Steinkopf, 1952.
4. Bolk, F. und A. Feiper Klinik und Pathologie der akuten Ernährungsstörungen.

Monatsschrift der Kinderheilkunde, 103, 330, (1955).
5. Boyer, P.D., H.A. Lardy and P.H. Phillips Further Studies on the Role of Potassium and other Ions in the Phosphorylation of the adenylic System.

Biol. Chemie, 149, 529, (1943).
6. Brenner, W. und W. Birk Experimenteller Beitrag zum Kaliumstoffwechsel.

Zeitschrift für Kinderheilkunde, 73, 250, (1953).
7. Brenner, W. und Cr. Gralka Flammenphotometrische K-Bestimmung im Serum normaler Kinder.

Zeitschrift für Kinderheilkunde, 72, 409, (1953).

8. Brunner, H.
G.Kuschinsky
O.Münchow und
G.Peters
Änderungen des Elektrolytgehaltes
von Erythrocyten und Plasma bei
nephrektomierten Ratten.
Klin. Wschr., 35, 119, (1957).
9. Brück, K. und
G. Maywald
Experimentelle Untersuchungen
über die Beziehungen des Na- und
K-Gehaltes von Serum, Erythro-
cyten und Extremitätenmuskulatur
zum Hegglin-Syndrom.
Klin. Wschr., 34, 260, (1956),
10. Camman, C.
Zur Verlängerung des Kammerab-
schnittes im EKG des Säuglings.
Mschr. f. Kinderheilkunde,
85, 283, (1940/41).
11. Corsa, L.
Gribetz, D.,
Cook, Ch. and
N. Talbot
Total Body Exchangeable Water, Sodium
and Potassium in "Hospital Normal"
Infants and Children.
Pediatr., 17, 184, (1955).
12. Droese, W.
Klinisch-experimentelle Unter-
suchungen über den K/Ca Quotien-
ten bei gesunden und kranken Kindern.
Klin. Wschr., 27, 768, (1949).
13. Ehlers, K.-Th.
Untersuchungen zur Deutung der bei
Kaliumstoffwechselstörungen auftre-
tenden elektrokardiographischen
Veränderungen.
Inaug.Diss. Göttingen 1954.
14. Elster, K. und
H. Otto
Der Kaliumgehalt menschlicher
Leichenherzen bei energetisch-
dynamischer Herzinsuffizienz.
Klin. Wschr., 34, 1139, (1956).

15. Fleckenstein, A. Beitrag zum Mechanismus der Muskelkontraktion und zur Entstehung der Aktionsströme.
Pflügers Arch., 246, 411, (1942).
16. Fanconi, C. Pathologie des Kaliumstoffwechsels.
Lehrbuch der Paediatric,
Basel: Schwabe, 1956.
17. Graser, F. und H. Mehl Die Frequenzabhängigkeit der Systolen- und Kammererregungsdauer im frühen Kindesalter.
Klin. Wschr., 33, 537, (1955).
18. Grundner - Culemann, A. Experimentelle und morphologische Untersuchungen und Veränderungen des Herzmuskels von Ratten bei Kalium-Mangel-Ernährung.
Arch. f. Kreislauff., 13, 185, (1952).
19. Hecht, A.F. Der Mechanismus der Herzaktion im Kindesalter, seine Physiologie und Pathologie.
Ergeb. d. inn. Med. u. Kinderheilk., 11, 327, (1913).
20. Hegglin, R. Klinik der energetisch-dynamischen Herzinsuffizienz.
Schwed. med. Wschr., 82, 1211, (1952).
21. Hegglin, R. Über die sog. energetisch-dynamische Herzinsuffizienz.
Med. Welt, 20, 375, (1951).
22. Hegglin, R. Die verlängerte QT-Dauer im Elektrokardiogramm.
Arch. f. Kreislauff., 13, 173, (1947/48).

23. Henckel, H. und K.v.Zimmermann Zur Deutung synchroner Registrierung von EKG und Herzschall im Säuglingsalter.
Annales Paed. 186, 51, (1956).
24. Holzmann, M. Klinische Elektrokardiographie.
Stuttgart: Thieme, 1955.
25. Hosemann, H. Statistische Methoden für Mediziner und Biologen.
Stuttgart: Thieme, 1949.
26. Janssen, G. Die Abhängigkeit des Serum-Kaliumgehaltes vom Lebensalter des Kindes.
Arch. f. Kinderheilk., 157, 42, (1958).
27. Kühne, K. Die Herzstätigkeit bei Störungen des Kaliumstoffwechsels durch Kochsalz- und Na-Pas-Infusionen.
Verhdl. der d. Ges. f. Kreislauff. 20. Tag zu Bad Nauheim, 22.-24.IV.54.
28. Limper, E. Elektrokardiographische Untersuchungen bei Pylorospasmus.
Mschr. f. Kinderheilk. 79, 202, (1939).
29. Nadrai, A. Die Elektrokardiographie im Säuglings- und Kindesalter.
Erg. inn. Med., 60, 688, (1941).
30. Pendl, F. Myocardstoffwechsel und Herztherapie. Fortschritte der Cardiology; Kalium in Klinik und Therapie.
Stuttgart: Thieme, 1954.
31. Riecker, G. und K. I. Ullrich Über Beziehungen zwischen Systolendauer und Dauer des Kammer-Elektrokardiogramms (Hegglin-Syndrom).
Zschr. f. d. ges. experimentelle Med., 123, 279, (1954).

32. Rodeck, H. Wissenschaftl. Ausstellung, 56.Tagung
Dtsch. Ges. f. Kinderheilk., Düssel-
dorf 1957.
Klin. Wschr., 35, 725, (1957).
33. Roths Schuh, K.E. Elektrophysiologie des Herzens.
Darmstadt: Steinkopf, 1952.
34. Stolte, K. und Die Elektrokardiographie in der
A. Ohr Kinderheilkunde.
Pfaundler-Schlossmann, Handbuch der
Kinderheilkunde, Ergänzungswerk
1, 654 und 720, (1942).
35. Szent-Györgi, A. Chemistry of Muscular Contraction.
In " Fortschritte der Kardiologie ".
Basel: Karger, 1956.
36. Weber, H.H. und Die ionalen Bedingungen des Arbeits-
H. Portzehl zyklus und seine Abgrenzung gegen-
über dem Erregungs- und Überleitungs-
zyklus.
Erg. Physiol. 47, 369, (1952).
37. Verzár, F. Theorie der Muskelkontraktion.
Basel: Schwabe, 1943.
38. Weidmann, S. Elektrophysiologie der Herzmuskel-
faser, Ionenverteilung und Ruhe-
potential.
Bern: Huber, 1956.
39. Weiss, K. Über die Beziehungen des path.
QT-Verlaufs beim Pylorospasmus
zur Hypochlorämie.
Mschr. f. Kinderheilk.,
99, 369, (1951).

40. Werner, E. Untersuchungen zum Kaliumstoff-
wechsel bei gesunden Säuglingen.
Mschr. f. Kinderheilk.,
106, 254, (1958).

Am 3. Februar 1928 wurde ich als Tochter des Ingenieurs Wilh. Ad. Müller und seiner Ehefrau Maria geb. Freudenmann in Mannheim geboren.

Den Besuch der Volksschule und anschließend des Mädchen-Realgymnasiums "Lessingschule" in Karlsruhe schloß ich 1949 mit der Reifeprüfung ab.

Dem Studium der Medizin widmete ich mich in Freiburg/Brs. und Mainz.

Nach dem Sommersemester 1957 legte ich an der Medizinischen Fakultät in Mainz das Staatsexamen ab.

Meine Medizinalassistentenzeit leistete ich ab Januar 1958 an der Universitätskinderklinik in Mainz, in den Städt. Krankenanstalten Karlsruhe und an der Landesfrauenklinik in Karlsruhe ab.

Besonders danken möchte ich an dieser
Stelle Herrn Professor Dr. Köttgen
für sein freundliches Entgegenkommen,
mir Arbeitsmöglichkeit an seiner
Klinik zu bieten.

Des weiteren gilt mein Dank
Herrn Professor Dr. Graser für die
Anregung der Arbeit und Herrn Dr. Peters
(Pharmakologisches Institut Mainz)
für die freundliche Unterstützung
bei der Durchführung der Untersuchungen.

=====

